

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-136518

⑪ Int. Cl.<sup>3</sup>A 61 K 31/49<sup>5</sup>

識別記号

ABC

ABD

庁内整理番号

6675-4C

6675-4C

6917-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)8月23日

発明の数 1

審査請求 未請求

// C 07 D 295/02

(全 3 頁)

## ⑭ 免疫調整剤

⑯ 特 願 昭56-21367

⑰ 出 願 昭56(1981)2月18日

⑱ 発 明 者 池田友久

東京都練馬区小竹町2-69

⑲ 発 明 者 守本富昭

日野市新町3-15-1

⑳ 発 明 者 加藤義則

三郷市新和1-143-8

㉑ 発 明 者 小林精一

新座市野寺3-12-8

㉒ 発 明 者 田島鉄弥

流山市前ヶ崎47-35

㉓ 出 願 人 エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4丁目6番  
10号

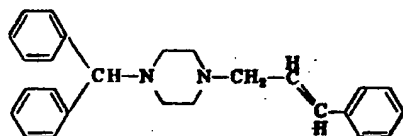
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

免疫調整剤

## 2. 特許請求の範囲

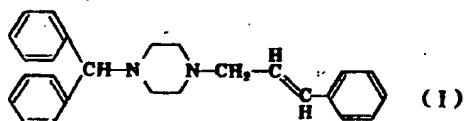
## 1) 一般式



で表わされるトランス-1-シンナミル-4-  
ジフェニルメチルピペラジンからなる免疫調整剤

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式



で表わされるトランス-1-シンナミル-4-

ジフェニルメチルピペラジン(以下シンナリジンと称す。)からなる免疫調整剤に関するものである。

シンナリジンは、抗血管けいれん作用、脳血管の拡張と血液の流動性を改善して脳血流量を増加させる作用を有することが知られている。これらの作用に基づき、シンナリジンは医薬として、脳卒中(脳出血、脳血栓、脳塞栓)、脳動脈硬化症、高血圧性脳循環不全、頭部傷後遺症などの疾患による脳血流障害に基づくめまい、頭痛、頭重、しびれなどの諸症状の改善に使用されている。

本発明者等は、このシンナリジンが免疫調整作用を有することを見い出した。すなわち、シンナリジンは免疫増強、免疫抑制の両作用を有する。

したがって、シンナリジンは生体の免疫反応を、増強または抑制することにより治療可能な疾患の治療剤として用いることができる。このような疾患の例としては、癌、細菌感染症、アレルギー性疾患、リウマチ、炎症などがあげられる。

シンナリジンの抗体産生増強作用、抗体産生抑

制作用、アレルギー反応抑制作用、およびリウマチのモデルであるアジュバント関節炎に対する効果については、実施例として後述した。

シンナリジンの急性毒性試験の結果を次の表に示す。表中の数値は投与量(㎎/㎏)である。

表 1.

| 動物種 | 性    | 静脈内 | 腹腔内  | 皮下   | 経口   |
|-----|------|-----|------|------|------|
| マウス | 雄, 雌 | 30  | 3000 | 2000 | 3000 |
| ラット | 雄, 雌 | 15  | 1000 | 2000 | 1500 |
| イヌ  | 雄, 雌 | —   | 500  | 500  | 500  |

上記投与量で死亡例はなかった。

シンナリジンを免疫調整剤として用いる場合、投与量は、通常、成人1日当り10～3000㎎であり、経口的ないし非経口的に投与する。

投与剤形としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などがあげられる。これらは、通常の製剤担体を用い、常法により製造することができる。

次に実施例を示し、本発明をさらに詳しく説明する

#### 実施例 2

##### 抗体産生抑制効果

CDF<sub>1</sub>マウス(雌)、一群5～6匹に綿羊血球 $5 \times 10^8$ 細胞/マウスを静脈内免疫した。ついで免疫後24時間目にシンナリジンを経口投与した。免疫後4日目にマウスを屠殺し、マウスの脾臓中の抗体産生細胞をカニンガム等の方法により測定した。対照群(6匹)はシンナリジン無投与とした。表に示すようにシンナリジン投与群では抗体産生能の抑制効果が認められた。

表 3.

| シンナリジン投与量<br>㎎/㎏ | 抗体産生細胞数/脾臓<br>$\times 10^4$ 個 |
|------------------|-------------------------------|
| 0 (対照)           | 17080 ± 240                   |
| 6.5              | 8775 ± 133                    |
| 12.5             | 6533 ± 38                     |
| 25               | 8075 ± 164                    |
| 50               | 8400 ± 377                    |
| 100              | 9025 ± 203                    |

#### 実施例 1

##### 抗体産生増強効果

CDF<sub>1</sub>マウス(雌)、一群5～6匹に綿羊血球 $5 \times 10^8$ 細胞/マウスを静脈内免疫し、同時にシンナリジンを経口投与した。免疫後4日目にマウスを屠殺し、マウスの脾臓中の抗体産生細胞をカニンガム(Cunningham)等の方法[イムノロジー(Immunology)第14巻第599頁(1968)]により測定した。対照群(6匹)はシンナリジン無投与とした。表に示すように、シンナリジン投与群では抗体産生能の増強効果が認められた。

表 2.

| シンナリジン投与量<br>㎎/㎏ | 抗体産生細胞数/脾臓<br>$\times 10^4$ 個 |
|------------------|-------------------------------|
| 0 (対照)           | 11648 ± 3493                  |
| 12.5             | 16464 ± 382                   |
| 25               | 23994 ± 4352                  |
| 50               | 18906 ± 4678                  |

#### 実施例 3

##### 即時型アレルギー反応および遅延型アレルギー反応の抑制効果

綿羊血球に対する遅延型アレルギー反応をラグランジェ(Lagrange)等の方法[ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディシン(J. of Experimental Medicine)第139巻第528頁(1974)]に従って行なった。即ち、CDF<sub>1</sub>マウス、雌、8匹に綿羊血球 $5 \times 10^8$ 細胞/マウスを静脈内感作し、4日目に綿羊血球 $1 \times 10^8$ 細胞/マウスを足趾内に惹起注射した。惹起注射と同時にシンナリジン100㎎/㎏を経口投与した。惹起注射後、経時的に足趾の腫脹(厚さ)を測定した。対照群(10匹)はシンナリジン無投与とした。表に示すように、シンナリジン投与群では、惹起注射の3～4時間後の腫脹すなわち即時型アレルギー(Ⅲ型アレルギー、アルサス反応)および惹起注射の24時間後の腫脹すなわち遅延型アレルギーの両者に対し抑制効果が認められた。

表 4

|                 | 足腫の腫張(厚さ) × 0.1 mm |             |             |
|-----------------|--------------------|-------------|-------------|
|                 | 3 時間後              | 4 時間後       | 24 時間後      |
| 対 照 群           | 4.72 ± 1.243       | 5.33 ± 6.08 | 6.05 ± 3.53 |
| シンナリジン<br>投 与 群 | 1.52 ± 4.86        | 1.83 ± 4.75 | 3.78 ± 6.73 |

## 実施例 4

## アジュバント関節炎に対する効果

フィッシャー・ラット、雄、6 匹にミコバクテリウム・ブチリカム (*Mycobacterium butyricum*) の死菌 0.3 ㏍/ラットを左後肢の足腫内に接種し、アジュバント関節炎を発症させた。シンナリジン 25 ㏍/㏍/日を接種と同時におよび接種 1 日後、2 日後、3 日後の計 4 回経口投与した。接種後、右後肢の浮腫強度(エデマ デンシティ)を経時的に測定した。対照群(6 匹)はシンナリジン無投与とした。表に示すように、シンナリジン投与群では浮腫の抑制が認められ、アジュ

バント関節炎(リウマチ)に対し有効であることを示している。

表 5

|                 | 浮 腫 強 度     |             |             |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|
|                 | 14 日後       | 21 日後       | 28 日後       |
| 対 照 群           | 0.17 ± 0.06 | 0.66 ± 0.17 | 0.76 ± 0.22 |
| シンナリジン<br>投 与 群 | 0.12 ± 0.05 | 0.49 ± 0.11 | 0.60 ± 0.14 |